

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2013～2015

課題番号：25305020

研究課題名(和文) 中国南部における上咽頭癌の早期診断法の開発とスクリーニングシステムの構築

研究課題名(英文) Development of screening methods for early detection of nasopharyngeal carcinoma in southern China

研究代表者

村田 真理子 (Murata, Mariko)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10171141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：中国南部では上咽頭癌発生率が非常に高く重大な健康問題となっている。本研究ではDNAメチル化およびmicroRNAに注目して早期診断に資するバイオマーカーを探索した。上咽頭癌患者および非癌患者の生検組織・血漿よりDNAおよびRNAを抽出し、遺伝子メチル化とmicroRNA発現を測定した。その結果、UBE2L6やFSTL1等のプロモーター領域のメチル化やmicroRNA(miR-497等の低下、ebv-miR-BART22等の増加)が見いだされた。患者血漿中でmiR-497の低下が認められ、バイオマーカー候補と考えられた。脱メチル化剤の処理やmiR-497 mimicの導入により癌特性が軽減した。

研究成果の概要(英文)：Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignancy with poor prognosis that is endemic to Southern China. We investigated epigenetic alteration in NPC to find biomarker candidates for early detection. We obtained specimens from NPC patients and control subjects written informed consent. DNA and RNA were extracted and analyzed the differences in levels of DNA methylation and microRNA expression. We found promoter hypermethylation (UBE2L6, FSTL1, etc.) and dysregulation of microRNA (down-regulation of miR-497, up-regulation of ebv-miR-BART22, etc.). Furthermore, the concordant down-regulation of miR-497 in tissues and plasma suggested that miR-497 could be used as a diagnostic biomarker for NPC. Treatment with demethylation reagents and transfection of miR-497 mimic restored the gene expression levels, and inhibited cancer phenotypes (cell proliferation and migration and anti-apoptosis) in NPC.

研究分野：環境衛生学

キーワード：癌 DNAメチル化 microRNA バイオマーカー 中国南部 早期診断法

1. 研究開始当初の背景

中国南部では Epstein-Barr ウィルス(EBV)感染が関与する上咽頭癌の発症率が非常に高い。国際がん研究機関(IARC)により、「EBV感染はヒトに対して発がん性がある(Group1)」と評価される。中国全土での統計では上咽頭癌の発症率や死亡率が低く見積もられている。しかし、中国を地域別に評価すれば未だに中国南部、特に広東省や広西省の地域では依然高い発症率が続いている現状がある。また、早期に診断される(Stage I)のは医療先進地区である香港でも3割程度であり、病期が進むほど予後不良である。以上のように、中国内外の関連する研究より、早期診断方法の確立とスクリーニング検査から精密検査・診断・治療へ繋げるシステムの構築が急務であった。

2. 研究の目的

本研究は、中国南部地域において多発するEBV感染による上咽頭癌の発症の分子機構を解明し、予後不良である現状を開閉できる早期診断マーカーを探索し、予防対策を樹立することを目的とする。

3. 研究の方法

広西医科大学附属病院・耳鼻咽喉科頭頸部外科(張哲教授、黄光武教授)を受診したEBV感染者および上咽頭癌患者のうち、インフォームド・コンセントの得られた患者より試料を得た。免疫化学染色法を用いて、DNA損傷塩基(8-ニトログアニン、8-oxodG)標的遺伝子と関連分子、幹細胞マーカー(CD44v6, CD133等)を解析した。また、培養細胞・患者試料よりRNAおよびDNAを抽出し、cDNAおよびバイサルファイト処理DNAを得た。リアルタイムPCRを用いて遺伝子発現解析およびmicroRNA発現解析、Bisulfite Genomic Sequencing(BGS)法とMethylation specific PCR(MSP)によりDNAメチル化解析を行った。また、上咽頭癌由来のヒト培養細胞を用いた標的分子の機能解析のために、DNA、microRNA、あるいはsiRNAの導入を行った。

4. 研究成果

(1) 上咽頭癌におけるmicroRNA発現異常

Epstein-Barr ウィルス(EBV)感染が関与する上咽頭癌におけるエピゲノム異常の1つとしてmicroRNAを解析した。マイクロアレイチップを用いて癌組織と非癌組織において有意に差があるものを探索し、リアルタイムPCRにてebv-miR-BART22やhsa-miR-205等の上昇およびhsa-miR-145やhsa-miR-497等の減少を確認した。興味深いことにmiR-497は非癌患者に比べ上咽頭癌患者血中で有意に低く、スクリーニング診断のバイオマーカーとなり得ることが明らかとなった。さらに、miR-497のその標的遺伝子としてANLNおよびHSPA4Lを検討し、患者組織において両遺伝子の発現が高いことを確認した。人工

microRNAをヒト上咽頭癌培養細胞にトランスフェクションすると、ANLNとHSPA4Lの発現が低下し、細胞増殖・遊走の抑制およびアポトーシスの誘導が認められた。また、トランスフェクション細胞をヌードマウス皮下に移植し、腫瘍形成能が低下することを見いだし、治療への応用の可能性が示唆された。以上より、miR-497はがん抑制microRNAであり、バイオマーカーとしても治療の標的分子としても期待できる(*Oncotarget* 2015)。

(2) 上咽頭癌におけるがん抑制遺伝子のDNAメチル化による不活化

がん抑制遺伝子のプロモーター領域の高メチル化により発現低下をきたし、発がんに寄与する。上咽頭癌においてはいくつかのがん抑制遺伝子が報告されているが、我々は新たに下記の2つの遺伝子についてその機能も含めて詳細に検討した。

上咽頭癌におけるUBE2L6遺伝子はメチル化により、コードするタンパク質であるISG15抱合酵素UbcH8の発現低下が認められた。UBE2L6は脂質代謝にも関与し、その発現低下により上咽頭癌組織において脂肪滴の増加が観察された。UbcH8発現が低い患者群では予後不良であり、ISG15経路の抑制による薬剤感受性の低下が関与すると推察された(*Oncotarget* 2015)。

また、上咽頭癌でFollistatin like-1(FSTL1)遺伝子プロモーター領域の高メチル化を見いだした。上咽頭癌培養細胞にFSTL1遺伝子を導入するとコロニー形成、細胞増殖および細胞遊走が抑制された。さらに、FSTL1タンパクがマクロファージのIL-1 β およびTNF- α 分泌に関与することを明らかにした。すなわち、DNAメチル化によるFSTL1の発現低下は細胞増殖のみならず癌周囲のマクロファージによる免疫反応の異常を引き起こすことが示唆された(*Oncotarget* 2016)。

(3) 上咽頭癌における血管新生機構

がんの間質におけるalpha-smooth muscle actin(α -SMA)陽性細胞はがん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast, CAF)としてがんの進展との関連から注目されている。我々は免疫組織化学染色法により、 α -SMA陽性細胞、CD133陽性血管内皮前駆細胞、サイトカインの関連性を検討した。その結果、 α -SMA陽性線維芽細胞は癌組織に有意に多く、癌細胞と間質細胞(CAFs)の両者に血管内皮増殖因子VEGFが発現していた。CD133陽性幹細胞が骨髄からリクルートされ、VEGFの影響下でCD133/VEGFR-2陽性の早期内皮前駆細胞、CD133/CD34陽性の内皮前駆細胞を経てCD34陽性の微細血管が造成することを見いだした。すなわち、 α -SMA陽性線維芽細胞と上咽頭癌細胞が共にサイトカインを介して血管新生に寄与することを示した(*BioMed Res Int.* 2014)。

(4) 上咽頭癌における幹細胞の探索

上咽頭癌発がんにおける幹細胞の関与を検討するために免疫化学染色法を用いて、がん幹細胞マーカー(CD44v6、CD24、ALDH1A1)と8-ニトログアニンの局在を調べた。上咽頭の炎症組織に比べ上咽頭癌組織では8-ニトログアニンの染色性が高く、また、CD44v6とALDH1Aの発現が高かった。蛍光二重染色とウェスタンブロット法により、ヒト上咽頭癌由来培養細胞株NK1細胞においてCD44v6とALDH1Aが正常細胞由来NP460細胞に比べ高い発現が観察された。本研究により、感染・炎症の過程で幹細胞に生成した8-ニトログアニンが遺伝子変異に寄与し、上咽頭癌発がんに至る可能性が示唆された(*Free Radic Biol Med.* **86**: S27 (2015), 2015年9月1日—9月4日、ホ・エンハイム大学(ドイツ・シュトゥットガルト)“SFRR-E/SNFS Meeting Stuttgart 2015: Redox Biology Meets Nutrition”にて発表、論文準備中)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計23件)

Hiraku Y, Guo F, Ma N, Yamada T, Wang S, Kawanishi S, Murata M. Multi-walled carbon nanotube induces nitrative DNA damage in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation. *Part. Fibre Toxicol.* 査読有 **13**: 16 (2016). doi:10.1186/s12989-016-0127-7

Thanan R, Ma N, Hiraku Y, Iijima K, Koike T, Shimosegawa T, Murata M, Kawanishi S. DNA damage in CD133-positive cells in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Mediators Inflamm.* 査読有 **2016**: 7937814 (2016). doi:10.1155/2016/7937814

Ichihara S, Li W, Omura S, Fujitani Y, Liu Y, Wang Q, Hiraku Y, Hisanaga N, Wakai K, Ding X, Kobayashi T, Ichihara G. Exposure assessment and heart rate variability monitoring in workers handling titanium dioxide particles—a pilot study. *J. Nanopart. Res.* 査読有 **18**: 52 (2016). doi:10.1007/s11051-016-3340-2

Zhou X, Xiao X, Huang T, Du C, Wang S, Mo Y, Ma N, Murata M, Li B, Wen W, Huang G, Zeng X, Zhang Z. Epigenetic inactivation of follistatin-like 1 mediates tumor immune evasion in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 査読有 **7**(13):16433-44 (2016). doi:10.18632/oncotarget.7654.

Zhou X, Wei J, Chen F, Xiao X, Huang T, He Q, Wang S, Du C, Mo Y, Lin L, Xie Y, Wei L, Lan Y, Murata M, Huang G, Ernberg

I, Matskova L, Zhang Z. Epigenetic downregulation of the ISG15-conjugating enzyme UbcH8 impairs lipolysis and correlates with poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 査読有 **6**(38):41077-91 (2015). doi: 10.18632/oncotarget.6218.

Wang S, Mo Y, Midorikawa K, Zhang Z, Huang G, Ma N, Zhao W, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M. The potent tumor suppressor miR-497 inhibits cancer phenotypes in nasopharyngeal carcinoma by targeting ANLN and HSPA4L. *Oncotarget.* 査読有 **6**(34):35893-907 (2015). doi: 10.18632/oncotarget.5651.

Thanan R, Techasen A, Hou B, Jamnongkan W, Armartmuntree N, Yongvanit P, Murata M. Development and characterization of a hydrogen peroxide-resistant cholangiocyte cell line: A novel model of oxidative stress-related cholangiocarcinoma genesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 査読有 **64**(1):182-8 (2015). doi: 10.1016/j.bbrc.2015.06.112.

Ohnishi S, Murata M, Ida N, Oikawa S, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by metabolites of chloramphenicol, an antibiotic drug. *Free Radic Res.* 査読有 **49**(9):1165-72 (2015). doi: 10.3109/10715762.2015.1050963.

Hou B, Murata M, Said AS, Sakaida H, Masuda S, Takahashi T, Zhang Z, Takeuchi K. Changes of microRNAs in asymptomatic subjects sensitized to Japanese cedar pollen after prophylactic sublingual immunotherapy. *Allergy Rhinol (Providence).* 査読有 **6**(1):33-8 (2015). doi: 10.2500/ar.2015.6.0107.

Ito K, Watanabe C, Nakamura A, Oikawa-Tada S, Murata M. Reduced Coenzyme Q10 Decreases Urinary 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine Concentrations in Healthy Young Female Subjects. *J Med Food.* 査読有 **18**(8):835-40 (2015). doi: 10.1089/jmf.2014.3302.

Hou B, Ishinaga H, Midorikawa K, Shah SA, Nakamura S, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M, Takeuchi K. Circulating microRNAs as novel prognosis biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 査読有 **16**(7):1042-6 (2015). doi: 10.1080/15384047.2015.1045692.

Wang S, Ma N, Kawanishi S, Zhao W, Midorikawa K, Hiraku Y, Oikawa S, Zhang Z, Huang G, Murata M. Inflammation-related DNA damage in relation to the expression of cancer stemness markers in human nasopharyngeal

carcinoma. *Free Radic Biol Med*. 査読無 **86**: S27 (2015).
doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.100
Laothong U, Hiraku Y, Oikawa S, Intuyod K, Murata M, Pinlaor S. Melatonin induces apoptosis in cholangiocarcinoma cell lines by activating the reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Oncol Rep*. 査読有 **33**: 1443-1449 (2015).
doi: 10.3892/or.2015.3738.
Oikawa S, Kobayashi H, Kitamura Y, Zhu H, Obata K, Minabe Y, Dazortsava M, Ohashi K, Tada-Oikawa S, Takahashi H, Yata K, Murata M, Yamashita T. Proteomic analysis of carbonylated proteins in the monkey substantia nigra after ischemia-reperfusion. *Free Radic Res*. 査読有 **48**(6):694-705 (2014).
doi: 10.3109/10715762.2014.901509
Hiraku Y, Sakai K, Shibata E, Kamijima M, Hisanaga N, Ma N, Kawanishi S, Murata M. Formation of the nitrative DNA lesion 8-nitroguanine is associated with asbestos contents in human lung tissues: a pilot study. *J Occup Health* 査読有 **56**: 186-196 (2014).
doi:http://dx.doi.org/10.1539/joh.13-0231-OA
Hiraku Y, Goto H, Kohno M, Kawanishi S, Murata M. Metal-mediated oxidative DNA damage induced by methylene blue. *Biochim Biophys Acta* 査読有 **1840**: 2776-2782 (2014)
doi: 10.1016/j.bbagen.2014.04.020.
Wang S, Ma N, Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S, Xie Y, Zhang Z, Huang G, Murata M. Relationships of alpha-SMA-positive fibroblasts and SDF-1-positive tumor cells with neoangiogenesis in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Res Int* 査読有 **2014**: 507353 (2014) doi: 10.1155/2014/507353.
Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S, Yongvanit P, Kawanishi S, Murata M. Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer. *Int J Mol Sci* 査読有 **16**: 193-217 (2014).
doi: 10.3390/ijms16010193.
Chang J, Oikawa S, Iwahashi H, Kitagawa E, Takeuchi I, Yuda M, Aoki C, Yamada Y, Ichihara G, Kato M, Ichihara S. Expression of proteins associated with adipocyte lipolysis was significantly changed in the adipose tissues of the obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rat. *Diabetol Metab Syndr*. 査読有 **6**(1):8 (2014). doi: 10.1186/1758-5996-6-8.
Ohnishi S, Ma N, Thanan R, Pinlaor S, Hammam O, Murata M, Kawanishi S. DNA damage in inflammation-related carcinogenesis and cancer stem cells, *Oxid*

Med Cell Longev. 査読有 **2013**:387014 (2013). doi: 10.1155/2013/387014.

- ② Kato T, Tada-Oikawa S, Wang L, Murata M, Kuribayashi K. Endocrine disruptors found in food contaminants enhance allergic sensitization through an oxidative stress that promotes the development of allergic airway inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 査読有 **273**(1):10-8 (2013).
doi: 10.1016/j.taap.2013.08.029.
- ② Murata M, Midorikawa K, Kawanishi S. Oxidative DNA damage and mammary cell proliferation by alcohol-derived salsolinol. *Chem Res Toxicol*. 査読有 **26**(10):1455-63 (2013). doi: 10.1021/tx400182n.
- ③ Thanan R, Pairojkul C, Pinlaor S, Khuntikeo N, Wongkham C, Sripan B, Ma N, Vaeteewoottacharn K, Furukawa A, Kobayashi H, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S, Yongvanit P, Murata M. Inflammation-related DNA damage and expression of CD133 and Oct3/4 in cholangiocarcinoma patients with poor prognosis. *Free Radic Biol Med*. 査読有 **65**:1464-72 (2013).
doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.034.

〔学会発表〕(計50件)

平工雄介、黒澤長之、田中昭代、平田美由紀、村田真理子、インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA 発現の解析と標的遺伝子の探索、日本産業衛生学会東海地方会、名古屋大学医学部、名古屋市、2015年11月14日
侯波、石永一、翠川薫、王淑民、趙蔚林、及川伸二、平工雄介、馬寧、竹内万彦、村田真理子、頭頸部扁平上皮癌におけるマイクロ RNA let-7c とその標的遺伝子の役割。第74回日本癌学会学術総会、名古屋市、名古屋国際会議場、名古屋市、2015年10月8日~10日
趙蔚林、王淑民、翠川薫、張哲、莫穎禧、黄光武、馬寧、平工雄介、及川伸二、村田真理子、上咽頭癌における癌抑制遺伝子候補のプロモーター領域 DNA の高度メチル化。第74回日本癌学会学術総会、名古屋市、名古屋国際会議場、名古屋市、2015年10月8日~10日
Raynoo Thanan、Somchai Pinlaor、Umawadee Laothong、Puangrat Yongvanit、Ning Ma、Shosuke Kawanishi、Mariko Murata、Genome-wide profiling of DNA methylation identifies oxidative stress-induced epigenetic targets in cholangiocarcinoma。第74回日本癌学会学術総会、名古屋市、名古屋国際会議場、名古屋市、2015年10月8日~10日
Napat Armartmuntree、Chakkaphan Khenjanta、Wassana Jamnongkan、Anchalee Techasen、Watcharin Loilome、Nisana

Namwat, Somchai Pinlaor, Chawalit Pairojkul, Puangrat Yongvanit, Murata Mariko, Thanan, Raynoo, Early B cell factor 1 down-regulation mechanisms and their significance in cholangiocarcinoma prognosis. 第74回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場、名古屋市 2015年10月8日~10日

Wang S, Ma N, Kawanishi S, Zhao W, Midorikawa K, Hiraku Y, Oikawa S, Zhang Z, Huang G, Murata M. Inflammation-related DNA damage in relation to the expression of cancer stemness markers in human nasopharyngeal carcinoma. SFRR-E/SNFS Meeting Stuttgart 2015: Redox Biology Meets Nutrition, ホンハイム大学, ドイツ・シュトゥットガルト, 2015年9月1日~4日

Bo Hou, Hajime Ishinaga, Said Ahmad Shah, Satoshi Nakamura, Kaoru Midorikawa, Mariko Murata, Kazuhiko Takeuchi. Novel circulating microRNA biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. 4th Congress of Asian Society of Head and Neck Oncology, 神戸国際会議場、神戸市、2015年6月3日~6日

平工雄介、田中昭代、平田美由紀、村田真理子、インジウム曝露ラット肺におけるマイクロRNA発現の網羅的解析、第88回日本産業衛生学会、大阪市、グランフロント大阪、2015年5月13日~16日

Shumin Wang, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Weilin Zhao, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata. Identification of inflammation-related DNA damage and cancer stem cell marker in the nasopharyngeal carcinoma. 第85回日本衛生学会学術総会、和歌山県民文化会館・ホテルアバローム紀の国、和歌山市、2015年3月26~28日

Bo Hou, Kaoru Midorikawa, Ning Ma, Shumin Wang, Weilin Zhao, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata

Glutaredoxin 3 involved in molecular mechanism of cisplatin-induced cytotoxicity in nasopharyngeal carcinoma 第85回日本衛生学会学術総会、和歌山県民文化会館・ホテルアバローム紀の国、和歌山市、2015年3月26日~28日

Weilin Zhao, Shumin Wang, Kaoru Midorikawa, Ning Ma, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata.

Genome-wide identification of promoter hypermethylation for candidate tumor suppressor genes in nasopharyngeal carcinoma. 第85回日本衛生学会学術総会、和歌山県民文化会館・ホテルアバロ

ーム紀の国、和歌山市、2015年3月26-28日

渡辺純、金子晟、市瀬孝道、村田真理子、平工雄介、アスベスト曝露マウスの肺組織におけるマイクロRNA発現の解析(第2報): 発がんへの関与の可能性 日本産業衛生学会東海地方会、三重大学、津市、2014年11月22日

Weilin Zhao, Shumin Wang, Kaoru Midorikawa, Ning Ma, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata.

Genome-wide CpG island methylation analyses in nasopharyngeal carcinoma patients. 第73回日本癌学会学術総会 パシフィコ横浜、横浜市、2014年9月25-27日

平工雄介、市瀬孝道、村田真理子、Alteration in miRNA expression in the lung of asbestos-exposed mice. 第73回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜市、2014年9月25~27日

Shumin Wang, Yingxi Mo, Kaoru Midorikawa, Zhe Zhang, Guangwu Huang, Ning Ma, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata. Differentially expressed microRNAs and their target genes in nasopharyngeal carcinoma. 第73回日本癌学会総会、パシフィコ横浜、横浜市、2014年9月25~27日

Bo Hou, Hajime Ishinaga, Said Ahmad Shah, Kaoru Midorikawa, Shinji Oikawa, Yusuke Hiraku, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata. Circulating microRNAs as biomarkers for response of head and neck squamous cell carcinoma to therapy. 第73回日本癌学会総会、パシフィコ横浜、横浜市、2013年09月25~27日

平工雄介、市瀬孝道、村田真理子、アスベスト気管内投与マウスの肺組織におけるマイクロRNA発現の解析、第84回日本衛生学会総会、岡山コンベンションセンター、岡山市、2014年5月25~27日

Weilin Zhao, Shuming Wang, Kaoru Midorikawa, Ning Ma, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata.

Genome-wide methylation profiling of DNA methylation in nasopharyngeal carcinoma. 第84回日本衛生学会学術総会、岡山コンベンションセンター、岡山市、2014年5月25-27日

Shumin Wang, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata. The interaction of cancer-associated fibroblasts and tumor cells with endothelial progenitor cells may facilitate angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma. 第84回日本衛生学会学術総会、岡山コンベンションセンター、岡山市、2014年5月25-27日

Yuki Kitamura, Tetsumori Yamashima, Mariko Murata, Shinji Oikawa, Proteomic analysis of carbonylated proteins in the substantia nigra of Japanese monkey after ischemia-reperfusion. SFRRRI 2014 (17th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International)、京都市、京都国際会館、2014年3月23~26日

- ⑳ 平工雄介、市瀬孝道、吉田成一、定金香里、村田真理子、アスベスト曝露マウスの肺組織におけるマイクロRNA発現の解析、日本産業衛生学会東海地方会、愛知医科大学 長久手市、2013年10月26日
- ㉑ Shumin Wang, Yingxi Mo, Kaoru Midorikawa, Zhe Zhang, Guangwu Huang, Ning Ma, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata. Analysis of microRNA dysregulation and target genes in nasopharyngeal carcinoma. 第72回日本癌学会総会、パシフィコ横浜、横浜市、2013年10月03~05日
- ㉒ Bo Hou, Hajime Ishinaga, Said Ahmad Shah, Shumin Wang, Kaoru Midorikawa, Ning Ma, Zhe Zhang, Mariko Murata, Kazuhiko Takeuchi. MicroRNA alterations in head and neck squamous cell carcinoma. 第72回日本癌学会総会、パシフィコ横浜、横浜市、2013年10月03~05日
- ㉓ Yuki Kitamura, Shinji Oikawa, Tetsumori Yamashima, Mariko Murata. Proteomic analysis of the monkey hippocampal DG after the ischemia-reperfusion. HUPO 2013 (12th Human Proteome Organization World Congress)、パシフィコ横浜、横浜市、2013年9月14~18日
- ㉔ 平工雄介、村田真理子、ナノ素材のリスク評価に関する基礎的研究(第3報):多層カーボンナノチューブによる細胞内ニトロ化DNA損傷の解析、第86回日本産業衛生学会、ひめぎんホール(愛媛県民文化会館)、松山市、2013年5月14~17日

〔図書〕(計 2 件)

Murata M, Midorikawa K, Kawanishi S. Molecular link between alcohol and breast cancer: the role of salsolinol. 376(315-324) Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition: A Volume in the Molecular Nutrition Series. Vinood Patel. Elsevier Science & Technology (2016).

Hiraku Y, Kawanishi S. Role of nitrate DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. In: *Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects*. Hiraku Y, Kawanishi S, Ohshima H (ed.). Wiley, 400(41-59) (2014).

〔産業財産権〕
○出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.medic.mie-u.ac.jp/eiseigaku/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

村田 真理子 (MURATA MARIKO)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 10171141

(2)研究分担者

及川伸二 (OIKAWA SHINJI)
三重大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 10277006

平工 雄介 (HIRAKU YUSUKE)
三重大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 30324510

馬寧 (MA NEI)
鈴鹿医療科学大学・看護学部・教授
研究者番号: 30263015

翠川薫 (MIDORIKAWA KAORU)
三重大学・大学院医学系研究科・リサーチ
アシエイト
研究者番号: 20393366